

# Nagyérvasculitisek korszerű kezelése

Szabó Melinda Zsuzsanna dr. ■ Kiss Emese dr.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A nagyérvasculitisek közé sorolt óriássejtes arteritisben és Takayasu-arteritisben közös az érfal patogenetikai eltérése, ez alapján felmerül, hogy nem két külön entitásról, hanem egy betegség két megnyilvánulási formájáról van szó. Kezelésükben továbbra is a glükokortikoidé a vezető szerep, szükség esetén cyclophosphamiddal, azatioprinnal, mycofenolat mofettillel kiegészítve. Tekintettel arra, hogy a betegek jelentős része a konvencionális betegségmódosító szerek mellett is szteroiddependens, egyre több klinikai tapasztalat gyűlik a hosszú távú mellékhatások elkerülése érdekében adott biológiai terápiás szerek hatékonyságáról. A szerzők célja az új terápiás lehetőségek áttekintése. A tumornekrózis-faktor-alfa-gátlókkal jó terápiás eredmények vannak Takayasu-arteritisben, de óriássejtes arteritisben nem bizonyultak kellően hatékonyak, ugyanakkor az interleukin-6-gátlóval mindkét betegségben szignifikáns javulást sikerült elérni. Az abatacept és az ustekinumab is ígéretesnek tűnik a nagyérvasculitisek kezelésében. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(1), 5–12.

**Kulcsszavak:** óriássejtes arteritis, Takayasu-arteritis, tocilizumab, abatacept, ustekinumab

## Recent advances in the treatment of large vessel vasculitides

Giant cell arteritis and Takayasu arteritis classified to large vessel vasculitides have similar histopathology in the vascular wall proposing that these entities can be different phenotypes on a spectrum of a single disorder. Glucocorticoids are the mainstay of therapy combined with cyclophosphamide, azathioprine and mycofenolate mofetil, when it is required. However, a significant proportion of patients are glucocorticoid-dependent despite of the conventional disease-modifying antirheumatic drugs and suffer from serious side effects of the steroids, therefore alternate options for more effective disease management are needed. The article reviews the advances in the treatment of large vessel vasculitides. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors seem to be effective in Takayasu arteritis, but have a little benefit in giant cell arteritis. Interleukin-6 inhibitor appears very promising in both refractory giant cell arteritis and Takayasu arteritis as well. Abatacept and ustekinumab also seem to be a good choice for the therapy.

**Keywords:** giant cell arteritis, Takayasu arteritis, tocilizumab, abatacept, ustekinumab

*Szabó, M. Zs., Kiss, E.* [Recent advances in the treatment of large vessel vasculitides]. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(1), 5–12.

(Beérkezett: 2016. szeptember 30.; elfogadva: 2016. november 3.)

## Rövidítések

BAFF = (B-cell activating factor) B-sejt-aktiváló faktor; CTLA-4 = (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) citotoxikus T-lymphocytá-asszociált fehérje-4; CYC = cyclophosphamid; DMARD = (disease-modifying antirheumatic drug) betegségmódosító antireumatikus szer; GC = glükokortikoid; GCA = (giant cell arteritis) óriássejtes arteritis; HLA = humán leukocytá-antigén; ICAM-1 = (intercellular cell adhesion molecule-1) intercelluláris sejtdhéziós molekula-1; IFN- $\gamma$  = interferon- $\gamma$ ; IL = interleukin; ISU = immunszuppresszív; LVV = (large vessel vasculitis) nagyérvasculitis; MTX = metotrexat; PDGF = (platelet-derived growth factor) trombocytaredetű növekedési faktor; ROCK = (rho kinase) rho-kináz; TA = Takayasu-

arteritis; TCZ = tocilizumab; TGF- $\beta$  = (transforming growth factor- $\beta$ ) transzformáló növekedési faktor- $\beta$ ; TNF- $\alpha$  = (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) tumornekrózis-faktor- $\alpha$ ; VCAM-1 = (vascular cell adhesion molecule-1) vascularis sejtdhéziós molekula-1

A szisztémás vasculitisek olyan viszonylag ritka, heterogén betegségcsoport, amelyben közös jellemző az érfal gyulladása. A betegség lehet önálló entitás, de társulhat más autoimmun betegséghez is. Az érintett erektől függően változatos klinikai manifesztációkkal találkozhatunk: érinthet egy szervet, ugyanakkor lehet generalizált.

Súlyossága a tünetmentes formától az életveszélyesig változhat, ráadásul gyakran szűk mezsgye választja el a kettőt. A vasculitis etiológiája multifaktoriális, genetikai (HLA és egyéb) és környezeti tényezők (ultraibolya sugárzás, toxinok, gyógyszerek, dohányzás stb.) egyaránt szerepet játszanak a betegség kialakulásában.

A kórképhez tartozó betegségek klasszifikációja az elmúlt évtizedekben többször változott, jelenleg a 2012-es Chapel Hill-i Konszenzuskonferencia kritériumait használjuk [1]. A beosztás alapja az érintett erek mérete és a patogenetikai háttér, főleg az immunkomplexek, illetve az antineutrophil citoplazmatikus antitest (ANCA) jelenléte vagy hiánya. A nagyérvasculitisekhez (large vessel vasculitides – LVV) a Takayasu-arteritist (TA) és az óriássejtes arteritist (giant cell arteritis – GCA) soroljuk. Az említett konszenzus szerint a Takayasu-arteritis főként az aortát és/vagy annak főágait érinti, általában 50 évnél fiatalabb életkorban kezdődik. Az óriássejtes arteritis szintén az aortát és főágait érinti, predilekciós helyei az arteria carotisok, az arteria vertebralisok, valamint gyakran involválja az arteria temporalisokat. Többnyire ötvenéves kor felett kezdődik, sok esetben társul polymyalgia rheumaticával. Ugyanakkor az azonos szövettani kép – a vasa vasorum kezdeti gyulladása, amelyet a media mononukleáris sejtes infiltrációja, gyulladásos citokinválasztás és a lamina elastica interna fragmentációja követ – alapján felmerül, hogy egy betegség két megnyilvánulásáról van szó [2, 3]. Ennek megfelelően a TA és a GCA terápiás megközelítése nagy hasonlóságot mutat.

## Óriássejtes arteritis

Az óriássejtes arteritis (1. táblázat) a felnőttkori szisztémás vasculitisek egyik leggyakoribb formája. A kórkép típusos esetben 50 éves kor felett kezdődik, az aortaív cranialis ágait érinti, de az aortaív egyéb erei, így a felső végtagi artériák, subclaviák, barchialisok, hasi aorta, renalisok, femoralisok és poplitealisok is érintettek lehetnek, ilyenkor a Takayasu-szindrómától való pontos elkülönítése nem lehetséges. Az arteria temporalis érintettsége szintén gyakori, legsúlyosabb szövődménye a látás irreverzibilis elvesztése. A GCA-t az irodalomban arteritis temporalisként, cranialis arteritisként és granulomatosus arteritisként is említik [4]. Incidenciája 0,1–33/100 000 főig változik, a skandináv nemzetek között a leggyakoribb, a japánokban és az afroamerikaiakban a legritkább. Nőkben csaknem kétszer gyakrabban fordul elő, mint férfiakban [5]. A genetikai tényezők szerepére utal, hogy a GCA-betegek 60%-a hordozza a HLA-DRB1\*04 haplotípust [6]. A környezeti tényezők szerepét hangsúlyozza, hogy a dohányzás nőkben hatszorosára fokozza a GCA kialakulásának kockázatát [7], valamint vírusok (varicella zoster, parvovírus B16) és baktériumok (*Mycoplasma pneumoniae*) is szerepet játszhatnak a betegség kialakulásában [5, 8, 9]. Éppen az infektív ágen-

1. táblázat | Az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériumai óriássejtes arteritisre

Kritérium	Definíció
50 év feletti életkor a betegség kezdetekor	A tünetek jelentkezése 50 éves életkor felett
Új keletű fejfájás	Új keletű vagy új lokalizációjú fejfájás
Arteria temporalis rendellenessége	Arteria temporalis nyomásérzékenysége, fokozott pulzáció
Gyorsult vörösvértest-süllyedés	Westergreen ≥ 50 mm/h
Abnormális artériabiopsziás eredmény	A biopsziás mintában mononukleáris sejtes infiltráció vagy granulomatosus gyulladás van jelen többmagvú óriássejtekkel

Forrás: Hunder, G. G., Bloch, D. A., Michel, B. A., et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.*, 1990, 33 (8), 1122–1128.

sek kapcsán azok szuperantigén hatásának lehetőségét vetették fel.

Szövettanilag a TA egy panarteritis, leggyakrabban fókálisan jelentkezik. Az akut gyulladásos fázist krónikus fibroticus fázis követi, de ezek akár egyszerre is jelen lehetnek. Az aktív betegségben a gyulladásos infiltrátum főleg lymphocytákból áll, jellemző a granulomaképződés, óriássejtek szűrnek be a mediát és az adventitiát, az érfal simaizomsejtjei és az elasztin is károsodik. A gyulladás a vasa vasorumban kezdődik, mononukleáris sejtek infiltrálják a mediát, gyulladásos citokineket termelnek és a lamina elastica interna fragmentálódásához vezetnek. A krónikus fázisban az intima-hyperplasiát a tunica intima és media fibrosisa követi, következményes stenosis-sal. A media helyi destrukciója és a nem megfelelő fibroticus válasz aneurysma kialakulásához is vezethet [10].

Az immunhisztokémiai elváltozások ennek megfelelően specifikusak az érfal egyes rétegeire: az adventitiában dendriticus sejtek, aktivált T-sejtek, IFN- $\gamma$ -t és IL-2-t termelő CD4+ T-sejtek, valamint interleukin-1-et (IL-1), IL-6-ot és transzformáló növekedési faktor- $\beta$ -t (transforming growth factor- $\beta$  – TGF- $\beta$ ) termelő macrophagok jelenlétét írták le. Ez a citokinmintázat I-es típusú T helper (Th1) -mediált reakcióra jellemző [11, 12]. A mediában jelen levő macrophagok mátrixmetalloproteinázokat és oxigén-szabadgyököket, az intimához közelebb a macrophagok pedig nitrogén-oxidot termelnek és thrombocytaeredetű növekedési faktort (platelet-derived growth factor – PDGF) termelő óriássejtekké alakulnak [13].

A klinikai tünetek közül legjellemzőbb az új keletű fejfájás (a betegek 76%-ánál van jelen), lázzal (42%), rossz közérzettel (39%), fogyással (43%). A betegek 37%-ában látászavar jelentkezik, amely kezelés nélkül vaksághoz vezethet [14]. A laboratóriumi leletek nem specifikusak,

általában jelentősen magasabb gyulladásos paramétereket, szekunder anaemiát és poliklonális gamma-globulin-szaporulatot találunk.

## Takayasu-arteritis

A Takayasu-arteritis (2. táblázat) krónikus, elsősorban az aortát és annak főágait érintő panarteritis, amely általában szűkülethez vagy elzáródáshoz vezet, de aneurysma is kialakulhat. Az első esetet 1908-ban *Mikito Takayasu* írta le, a Takayasu-arteritis kifejezést pedig 1939-ben használta először *Shinmi*. Később Japán szerzők közül többen is beszámoltak olyan betegekről, akiknél az arteria centralis retinae elzáródásához a radialis pulzus hiánya társult. A betegséget pulzus nélküli betegségnek (pulsless disease), occlusiv thromboarthropathiának, közepsőaortaív-szindrómának és Martonell-szindrómának is nevezik [14].

A betegség 80%-ban 10–30 éves nőket érint (9:1). A nők predominanciája Japántól nyugatra csökken, Izraelben már majdnem azonos a két nem érintettsége. Az éves incidenciája világszerte 1–3 fő/millió, Ázsiában a leggyakoribb, Európában 5–7 fő/millióra becsülik az előfordulását. A betegség kialakulásában a genetikai tényezők szerepére utal, hogy ikrekben és testvérekben gyakrabban fordul elő, továbbá számos HLA-asszociációt igazoltak [15]. Etiológiai tényezőként a *Mycobacterium tuberculosis*, spirochaeták, egyéb vírusok és baktériumok szerepét is feltételezik. Ismert a betegség társulása más autoimmun szindrómákhoz: juvenilis idiopathiás arthritishoz, Still-betegséghez, szisztémás lupus erythematosushoz, krónikus gyulladásos bélbetegségekhez, valamint szeronegatív spondylarthritisekhez.

Az alapján, hogy a T-sejt-receptorok GCA-hoz hasonlóan TA-ban is oligoklonálisak, feltételezhető, hogy mindkét betegségben egy ismeretlen antigénre adott T-sejt-válasz felelős a betegség kialakulásáért. TA-ban az erek krónikus gyulladása gyakrabban vezet aneurysma-kialakuláshoz, stenosisához és thrombosisához, mint GCA-ban [16]. GCA-hoz hasonlóan a betegség késői fázisában az intimaproliferáció, medianecrosis és adventitiafibrosis alakul ki. A TA patogenezisében ugyanakkor

felmerül a humorális immunválasz szerepe is, a Takayasu-betegek többségében endothelsejt-ellenes antitesteket mutattak ki [17], amelyek az endothelialis gyulladásos citokinek, adhéziós molekulák termelésének serkentésével fokozzák az erek destrukcióját [18]. A vascularis laesiókban leírták az IL-6, IL-12, IL-18, E-szelektin, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1 – vascularis sejtadhéziós molekula-1), ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule-1 – intercelluláris sejtadhéziós molekula-1) szintjének szignifikáns emelkedését [19–22], valamint remisszióban levő páciensekkel összehasonlítva aktív TA-betegben a tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ) emelkedését és csökkent IL-2-szintet [23].

A betegség klinikai tünetei gyakran nem specifikusak. Hőemelkedés, fáradékonyág, arthralgia mellett felső végtagi claudicatio, Raynaud-szindróma lehetnek a vezető tünetek. A betegség leggyakrabban az axillaris, carotis, brachialis, ulnaris, radialis artériákon észlelhető.

## Az óriássejtes arteritis kezelése

A glükokortikoid (GC) az elsőként választandó szer. Szemben azonban a polymyalgia rheumaticával (PMR), itt a szteroidigény magas, napi 40–60 mg prednisolonekivalens kezdő dózissal kettő–négy hétig, amelyet fokozatosan hetente vagy kéthetente 10%-kal lehet csökkenteni. Az adekvát dózistól a klinikai tünetek és a gyulladásos paraméterek is gyorsan regrediálnak és a további ischaemiás károsodások megelőzhetőek. A szteroidkezelés szükséges időtartama változó, de általában minimum egy–két év [24]. A remisszióindukcióban tapasztalt kedvező hatás a fenntartó terápia során már kérdéses, a dózis óvatos csökkentése mellett is a betegek 50%-ában fordul elő fellángolás a betegség első 12–16 hónapjában. Továbbá a krónikus szteroidszedéssel kapcsolatos mellékhatások (csonttörés, vascularis csontnecrosis, diabetes mellitus, hypertensio, gastrointestinalis vérzés, cataracta) is kialakulnak a betegek 86%-ában [25]. Szteroidspóroló célzattal szintetikus betegségmódosító szerek adására számos próbálkozás volt részeredményekkel [26].

Multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatot végeztek a methotrexat (MTX) hatékonyságának vizsgálatára, amelyben az MTX sem a szteroidigény csökkentésében, sem a relapsusok megelőzésében nem bizonyult hatékonyknak [27]. Egy 32 beteg bevonásával készült retrospektív vizsgálat alapján a mycophenolat mofetil mellett a betegek 97%-ában csökkenthető volt a szteroiddózis [28]. Az azatioprin egy 31 beteg bevonásával készült vizsgálatban bizonyult 52 hét után szignifikánsan hatékonyknak a szteroiddózis spórolásában [29]. Az alacsony betegszám miatt mindkét vizsgálat eredménye megkérdőjelezhető. A cyclophosphamid (CYC) a konvencionális immunszuppresszív (ISU) szerek hatástalansága esetén szintén alternatíva lehet a refrakter GCA kezelésében [30].

2. táblázat | Az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériumai Takayasu-arteritisre

40 éves kor alatti kezdet
Alsó végtagi claudicatio
Csökkent arteria brachialis pulzus
>10 Hgmm vérnyomáskülönbség a két kar között
Subclavia- vagy aortazörej
Angiográfiával igazolt szűkület vagy elzáródás az aortában vagy elsődleges ágaiban

Forrás: *Arend, W. P., Michel, B. A., Bloch, D. A., et al.*: American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.*, 1990, 33 (8), 1129–1134.

Mivel a konvencionális betegségmódosító szerek (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARD) nem kielégítő hatékonyságúak a remisszió fenntartásában, mellettük a betegek jelentős hányadának van továbbra is magas szteroidigénye, ezért a betegségek pontosabb patogenetikai megértésével biológiai DMARD-okkal egyre több klinikai vizsgálat folyik [31, 32].

Az utóbbi évek kutatási eredményei alapján a TNF- $\alpha$  nem játszik lényeges szerepet a GCA patofiziológiájában. GCA-betegek arteria temporalis biopsziás mintájában leírták a TNF- $\alpha$  fokozott expresszióját [33], de az egészséges kontrollok és a GCA-betegek szérumát összehasonlítva sem a TNF- $\alpha$  szintje, sem a TNF- $\alpha$ + CD4+ T-sejtek között nem volt szignifikáns különbség kimutatható [34]. A TNF- $\alpha$ -gátlók klinikai vizsgálatokban sem bizonyultak hatékonynak a GCA kezelésében, sem az etanercept [35], sem az infliximab [36] vagy az adalimumab [37] mellett nem volt csökkenthető a fenntartó szteroiddózis.

A vascularis laesiókban a proinflammatorikus citokinek közül az IL-1 $\beta$ , IL-6 és a TGF- $\beta$  túlexpressziója figyelhető meg. Az IL-6-nak központi szerepe van a GCA patogenezisében. Multifunkcionális citokinként fokozza a citotoxikus T-sejtek proliferációját, a fibroblastok proliferációját és aktiválja a B-sejteket. Szérumszintje korrelál a betegség aktivitásával és a szisztémás manifesztációinak súlyosságával [38].

A tocilizumab (TCZ) egy humanizált IL-6-receptor elleni antitest. Számos kisebb tanulmány és esetriport is hatékonynak találta GCA kezelésében [39–48].

Az első placebokontrollált vizsgálat megerősítette ezt mind a remisszióindukcióban, mind pedig a fenntartó kezelés során [49]. Harminc beteget randomizáltak 2:1 arányban glükokortikoid és négyhetente 8 mg/ttkg dózisban adott TCZ-, valamint glükokortikoid + placebo karba. Egy év múlva mind a teljes remisszió elérésében (85 vs. 40%), mind a relapsusmentes túlélésben (85 vs. 20%) szignifikánsan jobbnak bizonyult a TCZ a placebo-nál. Súlyos nem kívánt esemény a hatóanyagot kapók 35%-ánál, a placebókar 50%-ánál lépett fel [50]. További adatok várhatóak a szer hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatban egy 119 újonnan diagnosztizált és 122 relabáló beteg bevonásával jelenleg is folyó fázis III-as, multicentrikus, randomizált kettős vak, placebokontrollált vizsgálatból (GiACTA) [51].

A patogén vascularis gyulladás kialakulásához aktivált T-sejtek szükségesek [52]. A citotoxikus T-lymphocyt-asszociált fehérje-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – CTLA-4) a T-helper sejtek felszínén expreálódik és az antigén-prezentáló sejteken (antigen-presenting cell – APC) a CD80/CD60-hoz kompetitíven kötődve csökkenti az immunválaszt. Az abatacept egy szolúbilis Fc- $\gamma$ : CTLA-4 fúziós fehérje, amely az antigén-prezentáló sejtek és T-sejtek közötti CD80/86–CD28 kostimulációs útvonalat gátolva blokkolja a T-sejtek aktiválását. A kezelés során csökken az antigén-prezentáló sejt aktivitása és az általa termelt citokinszint is. Egy abatacept hatékonyságát LVV-ben vizsgáló multicentrikus

klinikai vizsgálat a közelmúltban zárult le. Újonnan diagnosztizált betegek kaptak a per os szteroid mellett 10 mg/kg dózisban az 1., 15., 29. napon és nyolcadik héten abataceptet, majd a harmadik hónapra remissziót elérőknél a glükokortikoid dózisát fokozatosan csökkentették és a betegeket havonta hatóanyagot kapó, illetve placebókarra randomizálták. Negyvenkilenc, óriássejtes arteritiszes beteget vontak be a vizsgálatba, közülük a harmadik hónap végén 20-at az abatacept-, 21-et a placebókarra randomizáltak. Mind a relapsusmentes túlélés, mind a remisszió medián tartama szignifikánsan hosszabb volt a hatóanyagot kapóknál (48 vs. 31% és 9,9 vs. 3,9 hónap) [53].

A Th1/IL-12/IFN- $\gamma$  és a Th17/IL-23/IL-17 útvoalnak az LVV patogenezisében ismert központi szerepe alapján feltételezték az IL-12/23p40 elleni monoklonális antitest, ustekinumab potenciális terápiás hatékonyságát nagyérvasculitisekben is. Egy 12 beteg bevonásával készült nyílt vizsgálatban glükokortikoidokra és más immunosuppresszív szerekre is refrakter GCA-ban adtak 90 mg ustekinumabot az első, negyedik, majd minden 12. héten átlagosan nyolc hónapig. A szteroidigény szignifikánsan csökkent, három beteg teljesen el is tudta hagyni. A kezelés alatt nem volt relapsus, de a komplett remissziót elért három betegből kettő relabált a kezelés elhagyása után [54]. Az alacsony betegszámra való tekintettel további vizsgálatok szükségesek az ustekinumab hatékonyságának és biztonságosságának megítélésére.

Habár a nagyérvasculitiseket elsősorban T-sejt-mediált betegségnek tartjuk, a betegségben a B-sejt-reguláció zavara is szerepet játszik, emiatt a B-sejt-gátló terápiák is felmerültek kezelési lehetőségként [55, 56]. A rituximab, kiméra anti-CD20 monoklonális antitest alkalmazásáról két esetriport számolt be. Nyolc, konvencionális immunosuppresszív szerekre, cyclophosphamidra, TNF- $\alpha$ -gátlókra nem reagáló betegnek adtak rituximabot, a kezdeti kedvező válasz után a terápia folytatása mellett is magas volt a relapsusok aránya [57, 58].

## A Takayasu-arteritis kezelése

Az óriássejtes arteritishez hasonlóan a Takayasu-arteritis kezelésében is a főszerep a glükokortikoidé. A betegek többsége kezdetben remisszióba kerül, de gyakoriak a relapsusok és magas a GC-függőség aránya. A betegek mintegy kétharmadában kell a terápiát immunosuppresszív kezeléssel kiegészíteni a kis dózisú szteroid melletti remisszió fenntartásához [59].

Takayasu-arteritisben a GCA-val ellentétben azonban a TNF- $\alpha$ -gátlók több retrospektív vizsgálatban is hatékonynak bizonyultak [60–62]. Mind ez ideig randomizált, kontrollált vizsgálat nem történt. Egy megfigyeléses vizsgálatokat összesítő közlemény alapján azonban 120 refrakter TA-beteg 80%-a kedvezően reagált a TNF- $\alpha$ -gátló kezelésre, 40%-uknál a szteroiddózist csökkenteni lehetett mellette. A betegek 37%-a relabált, de harmaduk



a dózis emelésével vagy az adagolás gyakoriságának emelésével ismét remisszióba került. A betegek 80%-a infliximabot kapott, az etanercept, illetve az adalimumab hatékonyságáról még kevesebb információ áll rendelkezésre [63, 64]. Nyolc refrakter konvencionális immunszuppresszió mellett magas betegségaktivitású betegnek adtak infliximabot, egynek adalimumabot. Komplet remisszió a betegek 56%-ában, részleges a betegek 33%-ában jött létre. Minden betegnél napi 10 mg alá lehetett csökkenteni a szteroiddózist. A betegek 86%-ában komputertomográfiás vizsgálat igazolta a vascularis laesiók regresszióját. Az adagolási időközök nyújtásával négy beteg relabált [65].

Újonnan diagnosztizált Takayasu-arteritisben is vannak kedvező eredmények TNF- $\alpha$ -gátlással. Az öt-hét hónapig prednizolon-monoterápián lévő öt betegnek infliximab + methotrexat vagy adalimumab + methotrexat terápiát kezdtek 12 hónapig. Minden beteg klinikai és laboratóriumi remisszióba került [66]. A Francia Takayasu Hálózat 35 refrakter Takayasu-betegét kezelt anti-TNF biológikummal: 28 beteg infliximabot, hat beteg etanerceptet, egy beteg adalimumabot kapott. Egy év alatt a betegek 74%-a komplett remissziót ért el. A hároméves relapsusmentes túlélés 91% volt, ugyanakkor a követési periódusban a betegek 40%-ánál kellett másik készítményre váltani. A TNF- $\alpha$ -gátlókkal, illetve a TCZ-vel kezelték hasonló arányban reagáltak a kezelésre, a vascularis szövődmények és a relapsusmentes túlélés tekintetében is [67].

A GCA-hoz hasonlóan a TA patogenezisében is az IL-6 kulcsszerepe valószínűsíthető az alapján, hogy a Takayasu-betegek vascularis laesióiban az IL-6 fokozott expresszióját igazolták [68], illetve a betegek szérum-IL-6-szintje a betegség aktivitásával korrelált [69]. Tocilizumabbal az első sikeres kezeléssel 2008-ban számoltak be [70], ezt követően számos kohorszvizsgálat történt refrakter TA-ban. Ez idáig mintegy 70 eset ismert az irodalomból, ahol 8 mg/kg dózisban négyhetente kaptak a betegek tocilizumabot [67, 71–75], több mint 80%-ukban volt hatékony a TCZ, és a kezelés folytatása mellett kevesebb mint 20%-uk relabált. A legnagyobb esettanulmány-sorozat 10, szteroidra és hagyományos DMARD-okra refrakter beteg esetén vizsgálta a szer hatékonyságát és biztonságosságát: a negyedik infúzió után minden beteg remisszióba került, gyulladásos paramétereik normalizálódtak, azonban a következő három hónap során a betegek harmada angiológiailag is igazoltan relabált [76]. A radiológiai progresszió normális gyulladásos paraméterek mellett ment végbe. Más tanulmányok is leírták TCZ-kezelés mellett a „csendes vascularis progressziót” (silent vascular progression) [77, 78].

A számos kedvező tapasztalat mellett ugyanakkor óvatosságra int, hogy egy 49 beteg kezelését áttekintő multicentrikus retrospektív tanulmány alapján a betegek 29%-ában legalább egy alkalommal biológiai terápia szert kellett váltani [79]. Emellett a TCZ nem kuratív,

a gyógyszer elhagyása után kettő–négy hónappal gyakoriak a relapsusok. Egyelőre nem állnak rendelkezésre adatok arról, hogy az IL-6-gátló adásának befejezése után fenntartó terápiaként adott konvencionális DMARD-okkal a relapsus kivédhető-e [73, 76]. Összességében elmondhatjuk, hogy a TCZ effektívnek tűnik refrakter TA-ban, de a frissen diagnosztizált, konvencionális immunszuppresszívum, illetve TNF- $\alpha$ -gátló naiv betegek körében még kevés adat áll rendelkezésünkre [5, 43, 47, 67, 73]. Egy fázis III-as, nyílt vizsgálat folyamatban van az első vonalbeli szerként adott TCZ hatékonyságának felmérésére TA-betegekben.

Mivel az IL-6-gátlás közvetlenül csökkenti a hepatocyták CRP-termelését, ezért a gyulladásos markerek nem alkalmasak a betegség aktivitásának követésére. Ilyen célból rendszeres klinikai ellenőrzés és a képalkotó vizsgálatok ismétlése javasolt.

A genomvizsgálatok legutóbbi eredményei alapján nem HLA-szuszeptibilitási gének is szerepet játszhatnak a TA patogenezisében, különösen az IL12B-régió jelentőségét feltételezik a betegség kialakulásában és progressziójában [80]. Ez alapján felmerül az IL-12 patogenetikai szerepe is TA-ban. Egy pilot vizsgálatban három refrakter Takayasu-beteg kapott a 0. és 28. napon 40 mg ustekinumabot. A 84. napon észlelt klinikai, laboratóriumi és MRI-eredményeket vetették össze a vizsgálat indulásakorival. A betegek a kezelést jól tolerálták és a gyulladásos paraméterek is csökkentek, a képalkotó vizsgálatok azonban nem igazoltak regressziót. Kérdéses, hogy a gyógyszer mennyisége, illetve a vizsgálat hossza elégséges volt-e a hatás pontos megítéléséhez [81]. Erre vonatkozóan további klinikai vizsgálatok vannak folyamatban.

A Takayasu-arteritis is elsősorban T-sejt-mediált betegség, a B-sejtek patogenetikai szerepe egyelőre nem tisztázott. Az aktív TA-ban leírt magas IL-6- és B-sejt-aktiváló faktor (B-cell activating factor – BAFF) -szint stimulálhatja a B-sejtek plazmablastokká történő differenciálódását. A CD19+/CD20–/CD27 antigén-prezentáló sejtek perifériás vérben mért magas aránya miatt három aktív TA-betegnek adtak sikeresen remisszióindukció céljából rituximabot [58].

## Jövőbeli terápiás lehetőségek

Mivel az IL-1 szintje GCA-ban [82] és TA-ban [83] is magasabb, az IL-1-gátlás lehetséges terápiás célpontnak tűnik a betegségek kezelésében. Az IL-1 1-es típusú receptorantagonista anakinrával három betegnél voltak kedvező tapasztalatok refrakter GCA-ban [84]. Az IL-1-béta elleni monoklonális antitest gevokizumab hatékonyságát jelenleg vizsgálják relabáló GCA-betegek körében (European Clinical Trial Database identifier 2013-002778-38). A citokingátlás lehetősége mellett további terápiás célpontként felmerült a zavart jelátviteli útvonalak és a sejt–sejt kölcsönhatás gátlása. Mind a rhokináz-útvonal aktivitását (ROCK) [85], mind a NOTCH

3. táblázat | Nagyérvasculitisek terápiájában használatos szerek

	Óriássejtes arteritis	Takayasu-arteritis
Glükokortikoid	++	++
Methotrexat	~	~
Azatioprin	+	+
Cyclophosphamid	+	+
Mycofenolat mofetil	+	+
Tocilizumab	++	++
Rituximab	+	+
Abatacept	+	+
Etanercept	-	+
Infliximab	-	+
Adalimumab	-	+
Ustekinumab	+	+
Anakinra	+	~
Gevokizumab	?	?
IL-17-gátlás	?	?
NOTCH-gátlás	?	?

++: bizonyítottan hatékony a betegség kezelésében; +: alacsony betegszámú vagy nem kellően meggyőző adat van a szer hatékonyságára vonatkozóan; -: hatás-talan; ~: hatékonysága megkérdőjelezhető; ?: patogenezis alapján potenciális terápiás lehetőségként felmerül, de a klinikumban még nem vizsgálták.

receptor génexpresszióját [86] fokozottnak találták GCA-betegek temporalis biopsziás mintáiban. Az aktívált ROCK több cytoskeletális fehérjét (ezrin, radixin, moesin – ERM) is foszforilál, ezen keresztül szabályozva a sejtmigrációt és -permeabilitást, a simaizomtónust és a vascularis remodellinget. A ROCK aktiválódásában a Th17 differenciálódása szerepet játszik. A CD4 T-sejtek az erek falában levő dendritikus sejtek hatására alakulnak vascularis T-sejtekké. A dendritikus sejt–T-sejt kölcsönhatáshoz vezető jelátviteli út nem ismert pontosan, de egérmodellekben a NOTCH-gátlás hatékonynak bizonyult a Th17-válasz downregulációjában és a Th1-válasz elnyomásában, valamint a vascularis laesiók T-sejt-infiltrációját is csökkentette. Mindezek alapján a következő évtizedekben reális terápiás célpont lehet ezeknek a jelátviteli útvonalaknak a szabályozása, illetve az IL-17-aktivitás gátlása (3. táblázat).

## Következtetések

Számos tanulmány bizonyította a TNF-alfa-gátlók hatékonyságát TA-ban, de GCA-ban még nem történt randomizált vizsgálat az effektivitásának vizsgálatára. Az előzetes eredmények alapján a tocilizumab mind óriássejtes arteritisben, mint Takayasu-arteritisben hatásosnak bizonyult klinikailag, ugyanakkor a terápia mellett is előfordulhat „csendes vascularis progresszió”. Nagy várakozás előzi meg az abataceptet TA/GCA-ban, illetve a tocilizumabot GCA-ban vizsgáló klinikai tanulmányok eredményeit. Az ustekinumab mind a két fő, LVV pato-

genezisében részt vevő Th-sejtvonalat egyszerre képes célozni, kedvező előzetes eredmények vannak a hatékonyságára vonatkozóan. Függetlenül attól, hogy a terápia indukciós vagy fenntartó volt-e, minden biológiai terápiás szer elhagyásakor meglehetősen magas volt a relapsusráta. Ez felhívja a figyelmet a hosszú távú immunsuppresszív kezelés, a további klinikai vizsgálatok, valamint a betegségek pontos patogenezisének megértésére tett további erőfeszítések szükségességére.

**Anyagi támogatás:** A közlemény anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** Sz. M. Zs.: A kézirat megírása. K. E.: A kézirat véleményezése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., et al.: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.*, 2013, 65(1), 1–11.
- [2] Maksimowicz-McKinnon, K., Clark, T. M., Hoffmann, G. S.: Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum within the same disease? *Medicine (Baltimore)*, 2009, 88(4), 221–226.
- [3] Polachek, A., Pauzner, R., Levartovsky, D. et al.: The fine line between Takayasu arteritis and giant cell arteritis. *Clin. Rheumatol.*, 2015, 34(4), 721–727.
- [4] Firestein, G. S., Budd, R. C., Harris, E. D., et al.: *Kelley's textbook of rheumatology*. Eight edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2009, 1409–1426.
- [5] Salvarani, C., Cantini, F., Boiardi, L., et al.: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347(4), 261–271.
- [6] Mackie, S. L., Taylor, J. C., Haroon-Rashid, L., et al.: Association of HLA-DRB1 amino acid residues with giant cell arteritis: genetic association study, meta-analysis and geo-epidemiological investigation. *Arthritis Res. Ther.*, 2015, 17(1), 195.
- [7] Gonzalez-Gay, M. A., Piñero, A., Gomez-Gigirey, A., et al.: Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)*, 2004, 83(6), 342–347.
- [8] Alvarez-Lafuente, R., Fernández-Gutiérrez, B., Jover, J. A., et al.: Human parvovirus B19, varicella zoster virus, and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patients with giant cell arteritis: Analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64(5), 780–782.
- [9] Gilden, D., Nagel, M. A.: Varicella zoster virus triggers the immunopathology of giant cell arteritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2016, 28(4), 376–382.
- [10] Ma-Krupa, W., Jeon, M. S., Spoerl, S., et al.: Activation of arterial wall dendritic cells and breakdown of self-tolerance in giant cell arteritis. *J. Exp. Med.*, 2004, 199(2), 173–183.
- [11] Kaiser, M., Weyand, C. M., Björnsson, J., et al.: Platelet-derived growth factor, intimal hyperplasia, and ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.*, 1998, 41(4), 623–633.
- [12] Takayasu, M.: A case with peculiar changes of the central retinal vessels. *Acta Soc. Ophthalmol. Jpn.*, 1908, 12, 554.
- [13] Chugh, K. S., Sakhuja, V.: Takayasu's arteritis as a cause of renovascular hypertension in Asian countries. *Am. J. Nephrol.*, 1992, 12(1–2), 1–8.

- [14] Watts, R., Al-Taiar, A., Mooney, J., et al.: The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(8), 1008–1011.
- [15] Numano, F., Isobisa, I., Kishi, U., et al.: Takayasu's disease in twin sisters. Possible genetic factors. *Circulation*, 1978, 58(1), 173–177.
- [16] Tavora, F., Burke, A.: Review of isolated ascending aortitis: Differential diagnosis, including syphilitic, Takayasu's and giant cell aortitis. *Pathology*, 2006, 38(4), 302–308.
- [17] Chauhan, S. K., Tripathy, N. K., Nityanand, S.: Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54(7), 2326–2333.
- [18] Park, M. C., Park, Y. B., Young, S. Y., et al.: Anti-endothelial cell antibodies and antiphospholipid antibodies in Takayasu's arteritis: correlations of their titers and isotype distributions with disease activity. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006, 24(2 Suppl. 41), S10–S16.
- [19] Tripathy, N. K., Sinha, N., Nityanand, S.: Interleukin-8 in Takayasu's arteritis: plasma levels and relationship with disease activity. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2004, 22(Suppl. 36), S27–S30.
- [20] Verma, D. K., Tripathy, N. K., Verma, N. S., et al.: Interleukin-12 in Takayasu's arteritis: plasma concentrations and relationship with disease activity. *J. Rheumatol.*, 2005, 32(12), 2361–2363.
- [21] Park, M. C., Lee, S. W., Park, Y. B., et al.: Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(5), 545–548.
- [22] Tripathy, N. K., Chandran, V., Garg, N. K., et al.: Soluble endothelial cell adhesion molecules and their relationship to disease activity in Takayasu's arteritis. *J. Rheumatol.*, 2008, 35(9), 1842–1845.
- [23] Tripathy, N. K., Gupta, P. C., Nityanand, S.: High TNF- $\alpha$  and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis. *Clin. Immunol.*, 2006, 118(2–3), 154–158.
- [24] Proven, A., Gabriel, S. E., Orces, C., et al.: Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum.*, 2003, 49(5), 703–708.
- [25] Köttler, L., Hens, J. C., Wagner, A. D., et al.: Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2012, 30(1 Suppl. 70), S114–S129.
- [26] Nueninghoff, D. M., Matteson, E. L.: The role of disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of giant cell arteritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21(6 Suppl. 32), S29–S34.
- [27] Hoffman, G. S., Cid, M. C., Hellmann, D. B., et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46(5), 1309–1318.
- [28] Smith, R., Kuet, K. P., Akil, M., et al.: Is mycophenolate mofetil effective in the treatment of large vessel vasculitis? *Rheumatology*, 2015, 54(Suppl. 1), i194.
- [29] De Silva, M., Hazelman, B. L.: Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986, 45(2), 136–138.
- [30] De Boysson, H., Boutemy, J., Crevenil, C., et al.: Is there a place for cyclophosphamide in the treatment of giant-cell arteritis? A case series and systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2013, 43(1), 105–112.
- [31] Koster, M. J., Matteson, E. L., Warrington, K. J.: Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2016, 28(3), 211–217.
- [32] Ferfar, Y., Mirault, T., Desbois, A. C., et al.: Biotherapies in large vessel vasculitis. *Autoimmun. Rev.*, 2016, 15(6), 544–551.
- [33] Hernández-Rodríguez, J., Segarra, M., Vilardell, C., et al.: Tissue production of proinflammatory cytokines (IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(3), 294–301.
- [34] Samson, M., Audia, S., Janikashvili, N., et al.: Is TNF- $\alpha$  really involved in giant cell arteritis pathogenesis? *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, 73(1), e1. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204462
- [35] Martínez-Taboada, V. M., Rodríguez-Valverde, C., Carreño, L., et al.: A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67(5), 625–630.
- [36] Hoffman, G. S., Cid, M. C., Rendt-Zagar, K. E., et al.: Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146(9), 621–630.
- [37] Seror, R., Baron, G., Hachulla, E., et al.: Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, 73(12), 2074–2081.
- [38] Weyand, C. M., Fulbright, J. W., Hunder, G. G., et al.: Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43(5), 1041–1048.
- [39] Lurati, A., Bertani, L., Re, K. A., et al.: Successful treatment of a patient with giant cell vasculitis (Horton arteritis) with tocilizumab a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Case Rep. Rheumatol.*, 2012, 2012, Article ID 639612.
- [40] Loricera, J., Blanco, R., Castañeda, S., et al.: Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2014, 32(3 Suppl. 82), S79–S89.
- [41] İşik, M., Kiliç, L., Doğan, I., et al.: Tocilizumab for giant cell arteritis: an amazing result. *Rheumatol. Int.*, 2013, 33(11), 2961–2962.
- [42] Salvarani, C., Magnani, L., Catanoso, M., et al.: Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(1), 151–156.
- [43] Unizony, S., Arias-Urdaneta, L., Miloslavsky, E., et al.: Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2012, 64(11), 1720–1729.
- [44] Beyer, C., Axmann, R., Sahinbegovic, E., et al.: Anti-interleukin 6 receptor therapy as rescue treatment for giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, 70(10), 1874–1875.
- [45] Sciascia, S., Rossi, D., Roccatello, D.: Interleukin 6 blockade as steroid-sparing treatment for 2 patients with giant cell arteritis. *J. Rheumatol.*, 2011, 38(9), 2080–2081.
- [46] Pazzola, G., Padovano, I., Boiardi, L., et al.: Tocilizumab in glucocorticoid-naïve large-vessel vasculitis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2013, 31(1 Suppl. 75), S59–S61.
- [47] Seitz, M., Reichenbach, S., Bonel, H. M., et al.: Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade: a case series. *Swiss Med. Wkly*, 2011, 141, w13156.
- [48] Loricera, J., Blanco, R., Hernandez, J. L., et al.: Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2015, 44(6), 717–723.
- [49] Adler, S., Reichenbach, S., Kuchen, S., et al.: Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis: a randomized placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.*, 2015, 67(Suppl. 10), 912562.
- [50] Villiger, P. M., Adler, S., Kuchen, S., et al.: Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2016, 387(10031), 1921–1927.
- [51] Tuckwell, K., Collinson, N., Klearman, M., et al.: Baseline data on patients enrolled in a randomized, double-blind trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015, 67(Suppl. 10), 2352.
- [52] Deng, J., Younge, B. R., Olshen, R. A., et al.: Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*, 2010, 121(7), 906–915.
- [53] Langford, C., Cuthbertson, D., Ytterberg, S. R., et al.: A randomized double-blind trial of abatacept and glucocorticoids for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2015, 67(Suppl. 10).



- [54] Conway, R., O'Neill, L., O'Flynn, E., et al.: Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, 75(8), 1578–1569.
- [55] Van der Geest, K. S., Abdulahad, W. H., Chalan, P., et al.: Disturbed B cell homeostasis in newly diagnosed giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, 66(7), 1927–1938.
- [56] Hoyer, B. F., Mumtaz, I. M., Loddenkemper, K., et al.: Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, 71(1), 75–79.
- [57] Mayrbacurl, B., Hinterreiter, M., Burgstaller, S., et al.: The first case of a patient with neutropenia and giant-cell arteritis treated with rituximab. *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26(9), 1597–1598.
- [58] Bhatia, A., Ell, P. J., Edwards J. C.: Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) as an adjunct in the treatment of giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64(7), 1099–1100.
- [59] Valsakumar, A. K., Valappil, U. C., Jorapur, V., et al.: Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J. Rheumatol.*, 2003, 30(8), 1793–1798.
- [60] Hoffman, G. S., Merkel, P. A., Brasington, R. D., et al.: Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50(7), 2296–2304.
- [61] Molloy, E. S., Langford, C. A., Clark, T. M., et al.: Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67(11), 1567–1569.
- [62] Schmidt, J., Kermani, T. A., Bacani, A. K., et al.: Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2012, 64(7), 1079–1083.
- [63] Clifford, A., Hoffman, G. S.: Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2014, 26(1), 7–15.
- [64] Comarmond, C., Plaisier, E., Dahan, K., et al.: Anti TNF- $\alpha$  in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun. Rev.*, 2012, 11(9), 678–684.
- [65] Novikov, P. I., Smitienko, I. O., Moiseev, S. V.: Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature. *Clin. Rheumatol.*, 2013, 32(12), 1827–1832.
- [66] Serra, R., Grande, R., Buffone, G., et al.: Effects of glucocorticoids and tumor necrosis factor-alpha inhibitors on both clinical and molecular parameters in patients with Takayasu arteritis. *J. Pharmacol. Pharmacother.*, 2014, 5(3), 193–196.
- [67] Mekinian, A., Comarmond, C., Resche-Rigon, M., et al.: Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation*, 2015, 132(18), 1693–1700.
- [68] Saadoun, D., Garrido, M., Comarmond, C., et al.: Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2015, 67(5), 1353–1360.
- [69] Park, M. C., Lee, S. W., Park, Y. B., et al.: Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(5), 545–548.
- [70] Nishimoto, N., Nakahara, H., Yoshio-Hoshino, N., et al.: Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized antiinterleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58(4), 1197–1200.
- [71] Osman, M., Emery, D., Yacyszyn, E.: Tocilizumab for treating Takayasu's arteritis and associated stroke: a case series and updated review of the literature. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2015, 24(6), 1291–1298.
- [72] Schiavon, F., Cuffaro, S., Ometto, F., et al.: Takayasu arteritis and NYHA III/IV idiopathic cardiomyopathy: tocilizumab proves effective and safe. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(3), 278–279.
- [73] Arita, Y., Nakaoka, Y., Otsuki, M., et al.: Cytokine storm after cessation of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis. *Int. J. Cardiol.*, 2015, 187, 319–321.
- [74] Youngstein, T., Peters, J. E., Hamdulay, S. S., et al.: Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF- $\alpha$  and IL-6 receptor targeted therapies in refractory Takayasu arteritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2014, 32(3 Suppl. 82), S11–S18.
- [75] Cañas, C. A., Cañas, F., Izquierdo, J. H., et al.: Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) in Colombian patients with Takayasu arteritis. *J. Clin. Rheumatol.*, 2014, 20(3), 125–129.
- [76] Goel, R., Danda, D., Kumar, S., et al.: Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 'difficult-to-treat' cases of Takayasu arteritis. *Int. J. Rheum. Dis.*, 2013, 16(6), 754–761.
- [77] Bredemeier, M., Rocha, C. M., Barbosa, M. V., et al.: One-year clinical and radiological evolution of a patient with refractory Takayasu's arteritis under treatment with tocilizumab. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2012, 30(1 Suppl. 70), S98–S100.
- [78] Xenitidis, T., Horger, M., Zeh, G., et al.: Sustained inflammation of the aortic wall despite tocilizumab treatment in two cases of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(9), 1729–1731.
- [79] Mekinian, A., Comarmond, C., Resche-Rigon, M., et al.: Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: multicenter retrospective study of 49 patients. *Circulation*, 2015, 132(18), 1693–1700.
- [80] Terao, C.: Revisited HLA and non-HLA genetics of Takayasu arteritis – where are we? *J. Hum. Genet.*, 2016, 61(1), 27–32.
- [81] Terao, C., Yoshifuji, H., Nakajima, T., et al.: Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: from genetic findings to clinical application. *Scand. J. Rheumatol.*, 2016, 45, 1.
- [82] Pountain, G., Hazleman, B., Cawston, T. E.: Circulating levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and soluble IL-2 receptor in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis and rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1998, 37(7), 797–798.
- [83] Saadoun, D., Grido, M., Comarmond, C., et al.: Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2015, 67(5), 1353–1360.
- [84] Ly, K. H., Stirnemann, J., Liozon, E., et al.: Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(1), 76–78.
- [85] Lalhy, L., Pernis, A., Narula, N., et al.: Increased rho kinase activity in temporal artery biopsies from patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(3), 554–558.
- [86] Piggott, K., Deng, J., Warrington, K., et al.: Blocking the NOTCH pathway inhibits vascular inflammation in large-vessel vasculitis. *Circulation*, 2011, 123(3), 309–318.

(Szabó Melinda Zsuzsanna dr.,  
Budapest, Frankel Leó u. 38–40., 1023  
e-mail: szabo.melinda@orfi.hu)